

REC'D 08 JUN 2004

WIPO

PCT



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

113/2004/050430
DE 030 115

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101019.2 ✓

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Anmeldung Nr:
Application no.: 03101019.2 ✓
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 15.04.03 ✓
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Philips Intellectual Property & Standards
GmbH
Steindamm 94
20099 Hamburg
ALLEMAGNE
Koninklijke Philips Electronics N.V.
Groenewoudseweg 1
5621 BA Eindhoven
PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung nicht agglomerierter
magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61B5/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC
NL PT RO SE SI SK TR

BESCHREIBUNG

VERFAHREN ZUR ERMITTLUNG DER RÄUMLICHEN VERTEILUNG NICHT
AGGLOMERierter MAGNETISCHER PARTIKEL IN EINEM
UNTERSUCHUNGSBEREICH

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich.

- Magnetische Partikel haben sich mittlerweile als Kontrastmittel in der in-vivo-Kernspintomographie bewährt. Sie tragen maßgeblich dazu bei, die Protonenrelaxationszeiten T_1 und T_2 zu verbessern, und helfen auf diese Weise, zu Bildern mit größerer Schärfe und Klarheit zu gelangen. Ein Bild mit guter Schärfe wird mittels Kernspintomographie regelmäßig dann erhalten, wenn sich T_1 und/oder T_2 des abzubildenden Gewebes von T_1 und/oder T_2 des Hintergrundgewebes unterscheiden. Dabei werden paramagnetische Stoffe wegen ihrer Fähigkeit zur Steigerung von T_1 sowie superparamagnetischer und ferromagnetischer Stoffe wegen ihrer Fähigkeit zur Reduzierung von T_2 bevorzugt eingesetzt. Bei T_1 handelt es sich um die Spin-Gitter- oder Längsrelaxationszeit und bei T_2 um die Spin-Spin- oder Querrelaxationszeit. Für die Kernspintomographie geeignete Kontrastmittel haben in Form äußerst stabiler Lösungen vorzuliegen, damit bestimmte Arbeitsschritte, die im Rahmen der Pharmaherstellung üblich sind, durchgeführt werden können, wie z. B. Dialyse, Filtration, Zentrifugation, Lagerung von Konzentraten oder Sterilisation. Dabei tragen Partikelagglomeration bzw. - verklumpung maßgeblich zu einer Destabilisierung bei. Um ein Verklumpen von magnetischen Teilchen, z. B. durch Van-der-Waals-Kräfte oder magnetische Anziehungskräfte, zu verhindern, sind diese Teilchen häufig mit einer Beschichtung versehen. In den sogenannten Ferrofluiden bildet das Lösungsmittel diese Beschichtung (Kaiser et al., J. Appl. Phys. 1970, 41 (3), S. 1064). Auch sind bereits Versuche unternommen worden, Eisenoxyd kristalle mit einem Polymer oder mit oberflächenaktiven Substanzen zu beschichten, um die eine Verklumpung fördernden Anziehungskräfte auszuschalten. Aus der DE 3751918 T2

ist nun ein vierstufiges Verfahren für die Herstellung eines stabilen superparamagnetischen Fluids aus zwei- und dreiwertigen Metallsalzen zu entnehmen. Wenngleich man nach der DE 3751918 T2 magnetische Partikel erhält, die nicht zur Verklumpung neigen, ist das vorgeschlagene Herstellverfahren naturgemäß auf superparamagnetische Fluide aus zwei- und dreiwertigen Metallsalzen beschränkt und nicht ohne weiteres auf andere Systeme übertragbar. Von Nachteil ist weiterhin, dass die vorgeschlagene Lösung speziell auf die Belange der Kernspintomographie zugeschnitten ist und nicht verallgemeinert werden kann.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein magnetisches Messverfahren zu finden, das nicht mit den Nachteilen des Standes der Technik behaftet ist und insbesondere durch Verklumpungs- oder Agglomerationsphänomene magnetischer Partikel nicht negativ beeinflusst wird.

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in dem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts gefunden, umfassend die folgenden Schritte:

- a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- c) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- d) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich,

wobei dem Gradientenfeld in dem Untersuchungsbereich, insbesondere in zumindest Teilen des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke zumindest zeitweise, insbesondere intervallweise oder kontinuierlich, ein variierendes Magnetfeld, überlagert wird.

Das variierende Magnetfeld kann gezielt dazu genutzt werden, die Agglomeration magnetischer Partikel in dem Untersuchungsbereich zu unterbinden, indem diesen Partikeln nicht die Möglichkeit gegeben wird, sich aufgrund gegenseitiger Anziehungskräfte auszurichten und
5 aneinander anzulagern.

Dabei kann vorgesehen sein, dass die Stärke des variierenden Magnetfeldes derart eingestellt wird, dass sie ausreicht, die zur Verklumpung oder Agglomeration führenden Anziehungskräfte zwischen benachbarten magnetischen Partikeln im Untersuchungsbereich aufzuheben.

10

Gemäß einer bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, dass das variierende Magnetfeld in allen drei Raumkomponenten, insbesondere in etwa gleichstark, belegt ist. Den magnetischen Partikel wird durch das variierende Magnetfeld eine Bewegung innerhalb des Untersuchungsgebiets aufgezwungen, die nicht zulässt, dass die zwischen z.B.
15 benachbarten magnetischen Partikeln wirkenden Kräfte eine Anlagerung bewirken können.

In einer bevorzugten Ausgestaltung des Verfahrens weisen die magnetischen Partikel eine durchschnittliche Größe oder Ausdehnung von mindestens 30, insbesondere mindestens 40 nm, auf.

20

Gemäß einem weiteren Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann das variierende Magnetfeld lokal begrenzt im Untersuchungsbereich zumindest so lange eingesetzt werden, bis eine Verklumpung oder Agglomeration von magnetischen Partikeln an diesem Ort zumindest teilweise aufgehoben worden ist. Danach ist das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur in der
25 Lage, in einem Untersuchungsgebiet mehr oder weniger frei bewegliche magnetische Partikel daran zu hindern zu agglomerieren, vielmehr können gebildete Agglomerate bzw. Verklumpungen wieder aufgelöst werden.

Demgemäß ist es möglich, die magnetischen Partikel als freie oder entagglomerierte Partikel oder in Form von Partikelagglomeraten oder -verklumpungen in das Untersuchungsgebiet einzubringen.

- 5 Für beide vorgenannten Einsatzgebiete des erfindungsgemäßen Verfahrens hat es sich als vorteilhaft erwiesen, ein variierendes Magnetfeld mit einer Frequenz im Bereich von etwa 1 kHz bis 10 MHz, vorzugsweise 10 bis 500 kHz, einzusetzen. Die Frequenz des variierenden Magnetfeldes kann auch als Frequenz von Rechteckimpulsen aufgefasst werden.
- 10 Dabei kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel ein Multi- oder Monodomänenpartikel ist, der mittels Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation erfolgt. Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich vor allem bei solchen magnetischen Partikeln, die sich mittels Brown'scher Rotation ummagnetisieren lassen.
- 15 Dabei kommen als geeignete magnetische Partikel hart- oder weichmagnetische Multidomänenpartikel in Frage.

- 20 Das erfindungsgemäße Verfahren macht im wesentlichen Gebrauch von einer Anordnung, wie sie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 101 51 778.5 beschrieben ist. Auch für bevorzugte Ausführungsformen dieser Anordnung wird hiermit auf die vorgenannte Patentanmeldung verwiesen.

- 25 Mit der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Anordnung wird im Untersuchungsbereich ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das Magnetfeld so schwach, dass die Magnetisierung der Partikel mehr oder weniger stark vom äußeren Magnetfeld abweicht, also nicht gesättigt ist. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein räumlich zusammenhängender Bereich; er kann auch ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie oder eine Fläche. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des

ersten Teils verbleibenden Rest des Untersuchungsbereichs) ist das Magnetfeld genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Die Magnetisierung ist gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die

5 Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei einer entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes.

Durch Veränderung der Lage der beiden Teilbereiche innerhalb des Untersuchungsbereichs ändert sich die (Gesamt-)Magnetisierung im Untersuchungsbereich. Misst man daher die

10 Magnetisierung im Untersuchungsbereich oder davon beeinflusste physikalische Parameter, dann kann man daraus Informationen über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ableiten.

Zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Untersuchungsbereich bzw.

15 zur Änderung der Magnetfeldstärke im ersten Teilbereich kann z.B. ein örtlich und/oder zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt werden. Dabei kann auch vorgesehen sein, dass die durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich in wenigstens einer Spule induzierten Signale empfangen und zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ausgewertet werden. Möglichst

20 große Signale lassen sich dadurch erreichen, dass die räumliche Lage der beiden Teilbereiche möglichst schnell verändert wird. Zur Erfassung der Signale kann eine Spule benutzt werden, mit der im Untersuchungsbereich ein Magnetfeld erzeugt wird. Vorzugsweise wird aber mindestens eine gesonderte Spule benutzt.

25 Geht die Veränderung der räumlichen Lage der Teilbereiche z.B. mittels eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes vonstatten, wird in einer Spule ein ebenfalls periodisches Signal induziert. Der Empfang dieses Signals kann sich aber insofern schwierig gestalten, als die im Untersuchungsbereich erzeugten Signale und das zeitlich veränderliche Magnetfeld gleichzeitig wirksam sind; es kann daher nicht ohne weiteres zwischen den durch das Magnetfeld

30 induzierten Signalen und den durch Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich

- induzierten Signalen unterschieden werden. Dieses lässt sich jedoch dadurch vermeiden, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einem ersten Frequenzband auf den Untersuchungs-
bereich einwirkt und von dem in der Spule empfangenen Signal ein zweites Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzband, zur Gewinnung von
- 5 Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel ausgewertet wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Frequenzkomponenten des zweiten Frequenzbandes nur durch eine Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich infolge der Nicht-linearität der Magnetisierungskennlinie entstehen können. Wenn das zeitlich veränderliches Magnetfeld dabei einen sinusförmigen periodischen Verlauf hat, besteht das erste Frequenz-
- 10 band nur aus einer einzigen Frequenzkomponente – der sinusförmigen Grundschiwingung. Hingegen enthält das zweite Frequenzband neben dieser Grundschiwingung auch höhere Harmonische (sog. Oberwellen) der sinusförmigen Grundschiwingung, die zur Auswertung herangezogen werden können.
- 15 Eine bevorzugte Anordnung für das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist. Dieses Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenordnung z.B. zwei beiderseits des Unter-
- 20 suchungsbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu. Nur bei den Partikeln, die sich im Bereich um diesen Feld-Nullpunkt befinden, ist die Magnetisierung nicht gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im Zustand der
- 25 Sättigung.

Dabei kann eine Anordnung vorgesehen sein mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich. Der von der Gradienten-

Spulenanordnung erzeugte Bereich wird dabei um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Untersuchungsbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Untersuchungsbereich durchlaufen.

5

Die mit der Verschiebung des Feldnullpunktes einhergehende Magnetisierungsänderung kann mit einer entsprechenden Spulenanordnung empfangen werden. Die zum Empfang der im Untersuchungsbereich erzeugten Signale benutzte Spule kann dabei eine Spule sein, die bereits zur Erzeugung des Magnetfelds im Untersuchungsbereich dient. Es hat jedoch auch Vorteile, zum Empfang eine gesonderte Spule zu verwenden, weil diese von der Spulenanordnung entkoppelt werden kann, die ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt. Außerdem kann mit einer Spule – erst recht aber mit mehreren Spulen – ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden.

10

15 Die Amplitude der in der Spulenanordnung induzierten Signale ist um so größer, je schneller sich die Position des Feld-Nullpunktes im Untersuchungsbereich ändert, d.h. je schneller sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld ändert. Es ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu erzeugen, dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt am Punkt des Untersuchungsbereichs zu verschieben und dessen Änderungsgeschwindigkeit genügend groß ist, um Signale mit einer ausreichenden Amplitude zu erzeugen. Besonders geeignet sind hierfür solche Anordnungen mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten, dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld zeitlich langsam und mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld zeitlich schnell und mit
20 niedriger Amplitude veränderlich ist. Hierbei werden zwei unterschiedlich schnell und mit unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder – vorzugsweise von zwei Spulenanordnungen – erzeugt. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass die Feldänderungen so schnell sein können (z.B. >20 kHz), dass sie oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen. Dabei kann ebenfalls vorgesehen sein, dass die beiden Magnetfelder im Untersuchungsbereich im

25

wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen. Dieses erlaubt die Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich. Durch ein weiteres Magnetfeld, das eine Komponente besitzt, die senkrecht zu den beiden Magnetfeldern verläuft, ergibt sich eine Erweiterung auf einen dreidimensionalen Bereich. Von Vorteil ist ebenfalls eine Anordnung mit

5 einem der Spulenanordnung nachgeschalteten Filter, das von dem der Spulenanordnung induzierten Signal die Signalkomponenten in einem ersten Frequenzband unterdrückt und die Signalkomponenten in einem zweiten Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzkomponenten durchlässt. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Magnetisierungs-Kennlinie in dem Bereich, in dem die Magnetisierung von dem nicht

10 gesättigten in den gesättigten Zustand übergeht, nichtlinear ist. Diese Nichtlinearität bewirkt, dass ein z.B. ein zeitlich sinusförmig verlaufendes Magnetfeld mit der Frequenz f im Bereich der Nichtlinearität eine zeitlich veränderliche Induktion mit der Frequenz f (Grundwelle) und ganzzahligen Vielfachen der Frequenz f (Oberwellen bzw. höhere Harmoniasche) hervorruft. Die Auswertung der Oberwellen hat den Vorteil, dass die Grundwelle des gleichzeitig zur

15 Verschiebung des feldfreien Punktes wirksamen Magnetfeldes keinen Einfluss auf die Auswertung hat.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere mit einer Stärke von etwa 100 mT oder weniger, in Sättigung

20 gehen. Selbstverständlich sind auch größere Sättigungsfeldstärken für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet.

Geeignete Magnetfeldstärken liegen für viele Anwendungen schon bei etwa 10 mT oder darunter. Diese Stärke wird bereits für viele Gewebe- oder Organuntersuchungen ausreichen.

25 Aber auch mit Feldstärken im Bereich von 1 mT oder darunter oder von etwa 0,1 mT oder darunter lassen sich gute Messresultate erzielen. Beispielsweise lassen sich bei Magnetfeldstärken von etwa 10 mT oder darunter, von etwa 1 mT oder darunter sowie bei etwa 0,1 mT und darunter Konzentrationsangaben, Temperatur, Druck oder pH-Wert mit hoher Genauigkeit und Auflösung bestimmen.

Unter einem äußeren Magnetfeld, bei dem die magnetischen Partikel in Sättigung gehen bzw. vorliegen, soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein solches Magnetfeld verstanden werden, bei dem etwa die Hälfte der Sättigungsmagnetisierung erreicht ist.

5

Geeignete magnetische Partikel sind dabei solche, die bei einem hinreichend kleinen Magnetfeld in Sättigung gehen können. Eine notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass die magnetischen Partikel über eine Mindestgröße bzw. ein Mindestdipolmoment verfügen. Der Begriff magnetische Partikel im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt auch magnetisierbare

10 Partikel.

Geeignete magnetische Partikel verfügen günstigerweise über Abmessungen, die klein gegenüber der Größe der Voxel sind, deren Magnetisierung durch das erfindungsgemäße Verfahren ermittelt werden soll. Weiterhin sollte bevorzugterweise die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann das im Untersuchungsbereich zu erzeugende (externe) Magnetfeld sein. Weiterhin sollen die magnetischen Partikel ein möglichst hohes Dipolmoment bzw. eine hohe Sättigungsinduktion haben, damit die Änderung der Magnetisierung möglichst große Ausgangssignale zur Folge hat. Beim Einsatz des Verfahrens für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, das mittels Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation erfolgt.

25

Geeignete magnetische Monodomänenpartikel sind vorzugsweise derart dimensioniert, dass sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw.

Weiß'sche Bereiche nicht vorliegen. Geeignete Partikelgrößen liegen gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung im Bereich von 20 nm bis ca. 800 nm, wobei die obere Grenze auch vom eingesetzten Material abhängt. Vorzugsweise wird für Monodomänenpartikel auf Magnetit (Fe_3O_4), Maghämīt (?- Fe_2O_3) und/oder nichtstöchiometrische magnetische Eisenoxide zurückgegriffen.

Im allgemeinen ist dabei von Vorteil, insbesondere wenn eine schnelle, auf die Neel-Rotation zurückgehende Ummagnetisierung gewünscht ist, dass die Monodomänenpartikel eine niedrige effektive Anisotropie aufweisen. Unter effektiver Anisotropie wird hierbei die aus der Form-
10 Anisotropie und aus der mittleren Kristall-Anisotropie resultierende Anisotropie verstanden. Im vorgenannten Fall erfordert eine Änderung der Magnetisierungsrichtung keine Drehung der Partikel. Alternativ können auch Monodomänenpartikel mit hoher effektiver Anisotropie verwendet werden, wenn angestrebt wird, dass die Ummagnetisierung bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes durch Brown'sche bzw. geometrische Rotation erfolgen soll.

15

Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr- bzw. Multidomänenpartikel darstellt. Diese Multidomänenpartikel stellen zumeist größere magnetische Partikel, in denen sich eine Anzahl magnetischer Domänen ausbilden kann.
20 Geeigneterweise verfügen derartige Mehrdomänenpartikel über eine niedrige Sättigungsinduktion.

Hartmagnetische Mehrdomänenpartikel weisen im wesentlichen die gleichen magnetischen Eigenschaften auf wie Monodomänenpartikel mit großer effektiver Anisotropie. Weich-
25 magnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner Sättigungsmagnetisierung haben den Vorteil, dass sie beliebig geformt sein können, um im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden zu können. Weisen sie eine asymmetrische äußere Form auf, eignen sie sich insbesondere auch für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsgebiet. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung sind vorteilhafterweise derart zu

gestalten, dass der Entmagnetisierungsfaktor klein wird. Hierbei kommen sowohl symmetrische als auch asymmetrische Formen in Betracht. Beispielsweise kann ein weichmagnetischer Wirkstoff mit hoher Sättigungsmagnetisierung als dünne Beschichtung auf einer Kugel oder einem Würfel, die selber nicht magnetisierbar sind, aufgebracht sein. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische Form, z.B. in Form von Platten oder Nadel haben, können wiederum für Viskositätsmessungen herangezogen werden.

Demnach eignen sich insbesondere Monodomänenpartikel, deren Ummagnetisierung über Neel- und Brown'sche-Rotation erfolgt, sowie weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner oder großer Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische äußere Form aufweisen, für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsbereich.

Wie bereits ausgeführt, umfassen die magnetischen Partikel ebenfalls solche Partikel mit einem nicht magnetischen Kern und einer Beschichtung aus einem magnetischen Material. Des weiteren kommen somit grundsätzlich solche magnetischen Partikel in Betracht, die über eine niedrige effektive Anisotropie, wie auch solche, die über eine hohe effektive Anisotropie verfügen. Bei Halbhartmagneten sowie insbesondere Hartmagneten ist regelmäßig eine hohe Koerzitivkraft H_c erforderlich, um die Magnetisierung auf Null zu bringen. Geeignete hartmagnetische Werkstoffe umfassen Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ($\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$).

Der vorliegenden Erfindung lag somit die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass es möglich ist, magnetische Partikel in einem magnetischen Bildgebungsverfahren auch in hoher Konzentration einsetzen zu können, ohne Beeinträchtigungen in der Bildgebung durch Verklumpungs- oder Agglomerationsphänomene befürchten zu müssen. Weiterhin überraschend ist, dass eine Partikelagglomeration verhindert werden kann, ohne jedes einzelne Partikel mit einer Beschichtung versehen zu müssen. Vielmehr gestattet das erfindungsgemäße Verfahren, vollständig auf Partikelbeschichtungen zu verzichten. Von Vorteil ist weiterhin, dass

- Verklumpungs- oder Agglomerationsphänomene gezielt genutzt, d. h. die Agglomeration von magnetischen Partikeln gezielt herbeigeführt bzw. zugelassen wird, um sich anschließend bei Anwendung des erfinderischen Verfahrens wieder aufzulösen. Demnach ist es sowohl möglich zu verhindern, dass magnetische Partikel in einen agglomerierten Zustand übergehen, als auch
- 5 bereits verklumpte bzw. agglomerierte Partikel in einen freibeweglichen Zustand (rück)überführt werden. Praktischerweise lassen sich die für die Entagglomerisierung bzw. die Verhinderung der Agglomerasierung erforderlichen Maßnahmen den für die magnetische Bildwiedergabe erforderlichen Messschritten überlagern.
- 10 Die in der voranstehenden Beschreibung sowie den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. 1. Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in dem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, umfassend die folgenden Schritte:
- 5 a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- 10 b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- c) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- 15 d) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich, dadurch gekennzeichnet,
dass dem Gradientenfeld in dem Untersuchungsbereich, insbesondere in zumindest Teilen des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke zumindest zeitweise, insbesondere intervallweise oder kontinuierlich, ein variierendes Magnetfeld überlagert wird.
- 20

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Stärke des variierenden Magnetfeldes ausreicht, die zur Verklumpung oder Agglomeration führenden Anziehungskräfte zwischen benachbarten magnetischen Partikeln im Untersuchungsbereich aufzuheben.
- 5
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das variierende Magnetfeld in allen drei Raumkomponenten, insbesondere in etwa gleichstark, belegt ist.
- 10
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Partikel eine durchschnittliche Größe oder Ausdehnung von mindestens 30, insbesondere mindestens 40 nm, aufweisen.
- 15
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das variierende Magnetfeld lokal begrenzt im Untersuchungsbereich zumindest so lange eingesetzt wird, bis eine Verklumpung oder Agglomeration von magnetischen Partikeln an diesem Ort zumindest teilweise aufgehoben worden ist.
- 20
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass ein variierendes Magnetfeld mit einer Frequenz im Bereich von etwa 1 kHz bis etwa 10 MHz, vorzugsweise von etwa 10 bis etwa 500 kHz, eingesetzt wird.
- 25

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die magnetischen Partikel als freie oder entagglomerierte Partikel oder in Form
von Partikelagglomeraten oder -verklumpungen in das Untersuchungsgebiet
5 eingebracht werden.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das magnetische Partikel ein Multi- oder Monodomänenpartikel ist, aus mittels
10 Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels
Brown'scher Rotation erfolgt.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass das magnetische Partikel ein hart- oder weichmagnetischer Multidomänenpartikel
ist.

ZUSAMMENFASSUNGVERFAHREN ZUR ERMITTLUNG DER RÄUMLICHEN VERTEILUNG NICHT
AGGLOMERierter MAGNETISCHER PARTIKEL IN EINEM
UNTERSUCHUNGSBEREICH

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in dem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, umfassend die folgenden Schritte:
- a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
 - 10 b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
 - c) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
 - 15 d) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich,
 - e) wobei dem Gradientenfeld in dem Untersuchungsbereich, insbesondere in zumindest Teilen des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke zumindest zeitweise, insbesondere intervallweise oder kontinuierlich, ein variierendes Magnetfeld überlagert wird.
 - 20

PCT/IB2004/050450

